

Editorials

Pharmacogenomics and perioperative medicine – Implications for modern clinical practice

Jerry H. Kim MD, Debra A. Schwinn MD, Ruth Landau MD

Many anesthesiologists wonder about the relevance of genetic research to modern anesthesiology. They often ask, “What impact does this have on my everyday care of patients? I usually titrate all drugs to effect anyway.” While we can’t guarantee that a detailed review of the complex literature on pharmacogenomics would change your practice, we welcome the opportunity to highlight how recent developments in genomics research will hopefully change the way you think about the variability of response to medications we administer on a daily basis. Fundamentally, by identifying means that allow one to stratify the risks of adverse outcomes, it becomes an issue of patient safety. We feel privileged to write this editorial in the same journal in which Werner Kalow reviewed over 50 years ago¹ (reproduced from the Journal archives in this issue) what was known about pharmacokinetics of succinylcholine in the normal and the sensitive individual. His work soon inspired him to write the first text on pharmacogenetics.²

Dr. Kalow’s discoveries were elegant and renowned, especially since the precise rules of Mendelian inheritance were apparently followed. However, most adverse drug reactions that are not simple drug-drug interactions are not so straightforward. The complexity of pharmacogenomics intimately involves the variation in a drug’s *pharmacokinetics* and *pharmacodynamics*, which often involve differences in metabolism and receptor function/signal transduction pathways, respectively. There are many genes involved in these pathways. As the number of genes exerting small effects increase, the more likely the overall trait will conform to a Gaussian distribution, or a bell-shaped curve, and deviate from the traditional Mendelian

form. While most individuals lie at the mean or median, composing the usual case or “wild-type patient,” individuals who present in the tails of the distribution are the ones who will likely benefit from risk-stratification. Evaluating such patients is important during preoperative, intraoperative, and postoperative periods. We highlight examples of genetic variants relevant to each perioperative period.

Implication of genetics for preoperative assessment *Coagulation*

Evaluation of preoperative patients often involves assessment of therapeutic anticoagulation. Balancing the risk of thrombosis against bleeding is a fundamental patient safety issue. No other drug better epitomizes the concern for drug safety than warfarin. In a recent study of adverse drug events leading to emergency room visits in America, warfarin was the biggest offender (17.3% of all events).³ Over 30 genes are involved in the mechanism of warfarin-mediated anticoagulation.⁴ Notable are *CYP2C9* and *VKORC1*, which affect pharmacokinetics and pharmacodynamics, respectively, and account for > 50% of the inter-individual variability in dosage.⁵ In light of these data, last year the U.S. Food and Drug Administration (FDA) updated warfarin labels to warn of sensitivity associated with these two genes, and approved a commercially available genetic test to identify variants contained within them.^A

A *FDA News*. FDA Clears Genetic Lab Test for Warfarin Sensitivity 2007 [cited August 28 2008]. Available from URL; <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01701.html>.

CAN J ANESTH 2008 / 55: 12 / pp 799–806

From the Department of Anesthesiology and Pain Medicine, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington, USA.

Address correspondence to: Dr. Jerry H. Kim, Department of Anesthesiology and Pain Medicine, University of Washington School of Medicine, 1959 NE Pacific St, Box 356540, Seattle, WA 98195, USA. Phone: 206-987-3996; Fax: 206-987-3935; E-mail: jerkim@u.washington.edu

Competing interests: None declared.

β -Adrenergic antagonists and acute myocardial infarction

Anesthesiologists routinely use β -adrenergic receptor (β AR) antagonists to ensure intraoperative hemodynamic stability and improve outcome. It is well recognized that administration of β AR antagonists after acute myocardial infarction (MI) decreases mortality.⁶ Indeed, such administration has become a quality measure by which hospitals are judged. In the midst of such standardization, one group of investigators dared to ask a heretical question. Could there be heterogeneity of response, with strong reductions in mortality in one group tempered by worse outcomes in another? To examine this question, the investigators enrolled 10,911 consecutive patients admitted to two Kansas hospitals in a study where they collected blood in order to examine β AR genetic variability.⁷ In the study, 735 total patients had acute coronary syndrome, with 597 given a β AR antagonist. Four common β_1 and β_2 AR single nucleotide polymorphisms were examined. Increases in mortality were found with possession of certain variants in the β_2 AR, rising to 20% at three years with the combination of Gln-27Glu and Arg16Gly. Mechanistically, it appears from this study that patients with variants *impairing* β_2 AR downregulation (27Glu and 16Gly; a situation where receptor function does not dampen) benefit from β AR antagonism. However, those with genotypes *enhancing* downregulation (Gln27 and Arg16; less receptor is present at the cell surface, which mimics β AR antagonist activity) do not benefit. The administration of β AR antagonists to such patients appears to unmask negative effects. Pending replication, this study provides compelling evidence that genetic variability in the β_2 AR has direct clinical relevance.

β -Agonists and asthma

Asthma is a common preoperative diagnosis of concern to anesthesiologists, and bronchodilators prescribed to prevent or to treat airway hyperreactivity also interact with β_2 ARs. Recent evidence suggests that individuals with mild asthma who are homozygous for 16Gly demonstrate long-term improvement with either albuterol⁸ or long-acting β_2 -agonists⁹ whereas those homozygous for Arg16 do not. In fact, these latter patients appear to suffer adverse effects when regularly treated with short-acting β -agonists. This phenomenon may well be due to the same regulatory mechanism described above and reinforces the paradigm that patients with enhanced β_2 AR downregulation may not benefit from β_2 AR antagonists for myocardial protection or β_2 AR agonists for bronchodilation. Instead, alternative treatment strategies may

help this group of patients¹⁰ and the current concept is that pharmacogenetics will impact the clinical management of asthma in the near future.

Intraoperative pharmacogenomic issues

Succinylcholine

The birth of pharmacogenomics is tied to the adverse effects of three drugs still in use today: succinylcholine, isoniazid, and primaquine. The one with the largest impact on anesthesiology, and arguably pharmacogenomics, is succinylcholine and its capacity to induce prolonged apnea. In the 1950s, case reports of succinylcholine sensitivity emerged, with some running in families.¹¹ In the following years, Drs. Motulsky, Vogel, and Kalow each contributed greatly to the burgeoning field. Dr. Kalow developed a simple assay that could infer the genotype in an era before genotyping.¹² In this case, the dibucaine test still serves as the gold standard 50 years later. The difficulty here in developing a reliable genetic test is the heterogeneity of genetic variants; over 50 different variants map to the chromosomal region 3q26.1-q26.2. Until a test can either capture all of the known genetic variants or detect variants that can be predicted to be functionally expressed, a single genetic test for this adverse drug reaction remains elusive.

Malignant hyperthermia

Another important pharmacogenomic disorder that has eluded efforts at a single genetic test is malignant hyperthermia (MH). Malignant hyperthermia is a heterogeneous disorder of muscle metabolic activation, which is evident only when the susceptible patient is exposed to a triggering agent; they otherwise appear phenotypically normal. About half of known genetic variations (over 100) that are associated with MH are attributed to the ryanodine receptor (the *RYR-1* gene is located on chromosomal region 19q13.1).¹³ While the caffeine halothane contracture test has been the gold standard for MH diagnosis, it is an expensive and invasive test, which is difficult to perform. However, a simple genetic test is still years away since there are at least six different disease-causing loci, each of which can contribute many variations. Malignant hyperthermia and succinylcholine susceptibility remind us that we do not yet know all of the epigenetic phenomena that are involved in disease. Often, we must still rely on direct enzyme and protein function as ultimate biomarkers of disease.

Volatile anesthesia

An interesting example of differential general anesthetic response was first documented by clinicians after

astute observation. Faculty at the University of Louisville, in Kentucky, recognized anecdotally that higher concentrations of volatile anesthetics were required for redheaded patients, whose hair colour results from dysfunctional melanocortin-1 receptors. After showing that anesthetic requirements were increased in *MC1R* knockout mice, they tested the theory with volunteers. Their study demonstrated a higher desflurane requirement for females with red hair *vs* those with dark hair.¹⁴ A subsequent study showed that redheads were also more sensitive to cold stimuli and had lower pain thresholds after subcutaneous lidocaine.¹⁵ While still a bit away from proving that *MC1R* is the cause of these differences, their work is bolstered by research that showed female mice and humans with *MC1R* mutations responded differently to κ -opioid agonists.¹⁶

Opioids for labour analgesia

The μ -opioid receptor (μ OR), encoded by the gene *OPRM1*, is the primary site of action for many endogenous opioid peptides, and is the major target of opioid analgesics. An adenine to guanine substitution at position 118 in gene *OPRM1* has been reported to be common (up to 30% of Caucasians carry at least one G118 variant allele)¹⁷ and the presence of at least one G118 allele has been associated with increased binding affinity and potency of β -endorphin.¹⁸

Dr. Landau recently demonstrated a significant increase in sensitivity to the analgesic effect of intrathecal fentanyl in labouring women carrying the 118G allele of *OPRM1*; the converse is that women 118A homozygous required significantly more fentanyl for labour analgesia.¹⁷ The finding of a 1.5 to twofold difference in ED₅₀ according to genotype is clinically relevant, because provision of optimal labour analgesia remains an ongoing challenge with a need to reduce doses and minimize opioid-related side effects. This is the first published clinical trial demonstrating that genetic variants of μ OR affect the response to neuraxial fentanyl or any other neuraxial opioid. If confirmed in other clinical settings and with other opioids, use of *OPRM1* 118A/G genotyping may improve the provision of analgesia in the not-too-distant future.

Postoperative issues

Pain management and genetic variability

Individual variation in pain perception and drug sensitivity can yield unpredictable results in opioid efficacy and side-effect and tolerance profiles. Many candidate genes have been considered as suitable targets to study the genetic basis for this variable pain and analgesia experience. While some of the pharmacodynamic effects of *OPRM1* genotypes were reported above, we

now turn to genetic differences in an important drug-metabolizing enzyme, which impacts drug pharmacokinetics.

CYP2D6 is perhaps the best studied of the hepatic enzymes, since it is involved with the metabolism of more than 100 drugs. It influences the pharmacokinetics of many drugs used routinely in our practice, including opioids, β -blockers, antiarrhythmics, antipsychotics, tricyclic anti-depressants, serotonin reuptake inhibitors and antiemetic 5-HT₃ antagonists. The *CYP2D6* gene is highly polymorphic, with more than 75 different alleles, resulting in relative enzymatic activity ranging from 1% to 200%. As a result, an individual's CYP2D6 metabolism can be classified as being ultra-rapid, extensive, normal, poor, or even absent (approximately 7% to 10% of Caucasians).¹⁹ Because codeine, a prodrug, must be converted into morphine to elicit its analgesic effect, individuals who have poor metabolism do not achieve analgesia with codeine, while they still encounter side effects such as nausea and vomiting. Conversely, codeine intoxication can be anticipated with ultra-rapid CYP2D6 metabolism.²⁰ In 2007, the U.S. FDA published a warning on codeine use in nursing mothers after the death of a breastfed 13-day-old neonate believed to have suffered a morphine overdose because his mother was taking codeine and was a CYP2D6 ultra-rapid metabolizer. Although codeine is far from the perfect analgesic, it is still prescribed because of the belief that as a weak opioid, it is safe. This case exemplifies the important need for diagnostic pharmacogenetic testing. The effect of tramadol analgesia is also influenced by the *CYP2D6* genotype in the sense that poor metabolizers may be overdosed (i.e., opposite effect to that encountered with codeine).²¹ Caution should be taken with co-administration of medicines that either affect, or are affected by, CYP2D6 metabolism. While a test for *CYP2D6* variants is available, it has thus far seen low clinical utilization due to issues such as cost-effectiveness and uncertainty of result interpretation. Hopefully, as more studies are done with each type of metabolizer, evidence-based guidelines can be developed for drug dosage adjustment.

Conclusion

Genetic variation plays an important role in chronic disease and in perioperative patient management. It was our intent in this short review to cite practical examples of relevant overlap between pharmacogenomics and clinical anesthesiology. The influence of genetics on patient safety is seen throughout the perioperative period, when evaluating patients with co-existing diseases in the pre-anesthesia clinic, when

considering metabolism and efficacy of drugs intra-operatively, and at the time of postoperative pain management and clinical outcome assessment. The situations presented in this editorial provide compelling reasons for clinicians to embrace the partnership between genetics and anesthesiology.

Pharmacogénomique et médecine périopératoire : implications pour la pratique clinique moderne

Nombre d'anesthésiologistes remettent en question la pertinence de la recherche génétique pour leur pratique. Souvent, ils demandent : « Quel impact est-ce que cela a sur les soins que je prodigue tous les jours aux patients ? En général je dose de toutes façons tous les médicaments selon leur effet. » Nous ne pouvons pas vous assurer qu'une revue détaillée de la littérature complexe qui traite de la pharmacogénomique vous convaincra et vous fera modifier votre pratique. Cependant, nous saisissons l'occasion que nous avons ici de souligner la manière dont de récents développements en recherche génomique vous amèneront, nous l'espérons, à revoir votre opinion quant à la variabilité des réactions aux médicaments que nous prescrivons tous les jours. Au fond, si nous parvenons à identifier les moyens qui nous permettent de stratifier les risques d'événements indésirables, cela devient une question de sécurité pour le patient. C'est un honneur pour nous que d'écrire cet éditorial pour la revue dans laquelle, il y a 50 ans, Werner Kalow¹ décrivait ce qui était alors connu de la pharmacocinétique de la succinylcholine chez les individus normaux et sensibles. L'article, tiré des archives du *Journal*, est reproduit dans ce numéro. Ses recherches l'ont vite mené à rédiger le premier livre sur la pharmacogénétique.²

Les découvertes du Dr Kalow étaient élégantes et furent reconnues, tout particulièrement du fait qu'elles semblaient respecter les règles précises de l'hérédité mendélienne. Cependant, la plupart des réactions défavorables qui ne sont pas de simples interactions médicamenteuses ne sont, malheureusement, pas si

simples. La complexité de la pharmacogénomique implique à sa base les variations de la *pharmacocinétique* et de la *pharmacodynamie* d'un médicament, lesquelles sont à leur tour souvent influencées par des différences dans le métabolisme et dans le fonctionnement des récepteurs ou dans les voies de signalisation, respectivement. De nombreux gènes jouent un rôle dans ces voies. Plus le nombre de gènes qui exercent de petits effets augmentent, plus il est probable que le caractère global suivra plutôt une loi normale, ou une courbe normale, et déviara de la forme mendélienne traditionnelle. Bien que la plupart des individus se situent à la moyenne ou à la médiane et constituent des cas normaux ou des « patients de type sauvage », les personnes qui se retrouvent aux extrémités de la plage de distribution sont celles pour qui la stratification des risques sera probablement bénéfique. L'évaluation de tels patients est primordiale durant les périodes préopératoire, peropératoire et postopératoire. Nous présentons certains exemples de variantes génétiques pertinentes à chacune de ces périodes.

Implication de la génétique dans l'évaluation préopératoire

La coagulation

L'examen de patients en période préopératoire implique souvent l'évaluation de l'anticoagulation. Un problème fondamental qui se pose si l'on veut assurer la sécurité du patient est le maintien d'un équilibre entre le risque de thrombose et l'hémorragie. Aucun médicament n'incarne mieux cette préoccupation de sécurité médicamenteuse que la warfarine. Dans une étude récente examinant les événements indésirables liés aux médicaments et causant une visite aux urgences en Amérique, le plus grand coupable était la warfarine (17,3 % de tous les événements).³ Plus de 30 gènes sont impliqués dans le mécanisme de l'anticoagulation par la warfarine.⁴ Parmi ceux-ci, deux sont dignes d'intérêt, le *CYP2C9* et le *VKORC1*, qui affectent la pharmacocinétique et la pharmacodynamie, respectivement, et sont responsables de > 50 % de la variabilité de dosage entre les individus.⁵ À la lumière de ces données, la FDA (Food and Drug Administration) des États-Unis a mis à jour la monographie de la warfarine l'année dernière, afin de mettre en garde le public concernant la sensibilité associée à ces deux gènes ; en outre, elle a approuvé un test génétique disponible dans le commerce pour identifier les variantes que ces gènes contiennent.^A

A FDA News. FDA Clears Genetic Lab Test for Warfarin Sensitivity 2007 [consulté le 28 août 2008]. Disponible à l'URL suivant : <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01701.html>.

Les antagonistes β -adrénergiques et l'infarctus aigu du myocarde

Les anesthésiologistes utilisent régulièrement des antagonistes des récepteurs β -adrénergiques (β AR) pour assurer la stabilité hémodynamique pendant une intervention chirurgicale et améliorer les devenirs. Le fait que l'administration d'antagonistes des β AR après un infarctus aigu du myocarde (IM) réduit la mortalité est bien connu.⁶ Une telle administration est même devenue une mesure de qualité dans l'évaluation des hôpitaux. Cependant, au sein même de ce mouvement de standardisation, un groupe de chercheurs a osé poser une question quasi hérétique : est-il possible que la réaction soit hétérogène, et que les diminutions importantes de mortalité dans un groupe soient contrebalancées par des devenirs pires dans un autre ? Les chercheurs ont recruté 10 911 patients consécutifs dans deux hôpitaux du Kansas pour répondre à cette question. Dans leur étude, ils ont récolté le sang des patients recrutés afin d'examiner la variabilité génétique des β AR.⁷ Au total, cette étude a identifié 735 patients souffrant de syndrome coronarien aigu, dont 597 avaient reçu un antagoniste des β AR. Quatre polymorphismes mononucléotidiques β_1 et β_2 AR courants ont été examinés. Une mortalité accrue a été observée en corrélation avec la possession de certaines variantes dans le β_2 AR, avec une augmentation à 20 % lorsque ces variantes combinaient le Gln27Glu et le Arg16Gly. D'un point de vue mécanistique, cette étude semble démontrer que les patients possédant des variantes *empêchant* la régulation à la baisse des β_2 AR (27Glu et 16Gly ; une situation dans laquelle la fonction des récepteurs ne diminue pas) retirent des bienfaits d'un antagonisme des β AR. En revanche, les patients possédant des génotypes *augmentant* la régulation à la baisse des β AR (Gln27 et Arg16 ; il y a moins de récepteurs à la surface cellulaire, ce qui reproduit l'activité des antagonistes β AR) n'en retirent pas de bienfaits. L'administration d'antagonistes des β AR à de tels patients semble en effet révéler des effets négatifs. Bien qu'il soit nécessaire de reproduire cette étude pour obtenir des données véritablement probantes, elle fournit néanmoins des données très convaincantes quant à la pertinence clinique directe de la variabilité génétique des β_2 AR.

Les β -agonistes et l'asthme

L'asthme est un diagnostic préopératoire courant qui est source de préoccupation pour les anesthésiologistes. En outre, les bronchodilatateurs prescrits pour prévenir ou traiter une hyperréactivité des voies aériennes interagissent avec les β_2 AR. Des données probantes récentes suggèrent que les personnes souffrant

d'asthme léger qui ont un 16Gly homozygote montrent une amélioration à long terme avec un traitement basé sur de l'albutérol⁸ ou des β_2 -agonistes,⁹ alors que ce n'est pas le cas de ceux chez qui l'Arg16 est homozygote. En fait, cette deuxième population de patients semble même souffrir d'événements défavorables lorsque traitée régulièrement avec des β -agonistes à courte action. Ce phénomène pourrait bien être provoqué par le même mécanisme de régulation que celui décrit ci-dessus, ce qui renforce le paradigme selon lequel les patients présentant une régulation à la baisse accrue des β_2 AR pourraient ne pas bénéficier d'un traitement à base d'antagonistes des β_2 AR pour les protéger contre un infarctus du myocarde ou d'agonistes des β_2 AR pour favoriser la bronchodilatation. Au lieu de ce type de traitement, des stratégies thérapeutiques alternatives pourraient aider ce groupe de patients,¹⁰ et l'opinion actuelle est que, dans un avenir proche, la pharmacogénétique aura une influence sur la prise en charge clinique de l'asthme.

Questions peropératoires liées à la pharmacogénétique

La succinylcholine

La naissance de la pharmacogénomique est intimement liée aux effets secondaires de trois médicaments que nous utilisons encore à l'heure actuelle : la succinylcholine, l'isoniazide et la primaquine. La succinylcholine est l'agent qui a le plus d'influence sur l'anesthésiologie, et sans doute aussi sur la pharmacogénomique, avec sa capacité à induire une apnée prolongée. Dans les années 50, des présentations de cas de sensibilité à la succinylcholine sont apparues, certains cas présentant une composante héréditaire.¹¹ Au cours des années suivantes, les Drs Motulsky, Vogel et Kalow ont chacun contribué de façon significative à ce nouveau domaine. Le Dr Kalow a développé un test simple qui était capable de déduire le génotype et ce, à une époque précédant le génotypage.¹² Dans ce cas particulier, le test à la dibucaïne est encore aujourd'hui considéré comme l'étalon or, 50 ans plus tard. Ici, l'hétérogénéité des variantes génétiques rend le développement d'un test fiable difficile ; en effet, il y a plus de 50 différentes variantes de la région chromosomique 3q26.1-q26.2. Jusqu'à ce qu'un test puisse capturer toutes les variantes génétiques connues ou détecter des variantes prévisibles qui vont s'exprimer au niveau fonctionnel, il est difficile de trouver un test génétique unique pour cette réaction médicamenteuse défavorable.

Hyperthermie maligne

L'hyperthermie maligne (HM) est un autre dérègle-

ment pharmacogénomique important pour lequel, malgré nos efforts, nous ne sommes pas parvenus à développer un test génétique unique. L'hyperthermie maligne est un dérèglement hétérogène de l'activation métabolique des muscles qui se manifeste uniquement lorsqu'un patient susceptible est exposé à un agent déclencheur ; dans toute autre situation, le phénotype a une apparence normale. Environ la moitié des variations génétiques connues (plus de 100) qui sont associées avec l'HM sont attribuées au récepteur ryanodine (le gène *RVR-1* est situé dans la région chromosomique 19q13.1).¹³ Bien que le test de contracture à la caféine et à l'halothane ait constitué l'étalon or dans le diagnostic de l'HM, il est coûteux et invasif, en plus d'être difficile à réaliser. Néanmoins, un simple test génétique est encore bien loin d'être développé, étant donné qu'il existe au moins six différents loci qui causent la maladie, chacun pouvant entraîner plusieurs variations. L'hyperthermie maligne et la susceptibilité à la succinylcholine sont un rappel que nous ne connaissons pas encore tous les phénomènes épigénétiques impliqués dans la maladie. Nous devons encore souvent nous fier à l'enzyme directe et à la fonction des protéines comme biomarqueurs finaux de la maladie.

L'anesthésie avec un agent volatil

Un exemple intéressant de réaction différentielle à l'anesthésie générale a d'abord été rapporté par des cliniciens après une observation astucieuse. La Faculté de l'université de Louisville, dans le Kentucky, a reconnu de façon anecdotique que des concentrations plus élevées d'anesthésiques volatils étaient nécessaires pour les patients roux, dont la couleur des cheveux résulte de récepteurs dysfonctionnels de la mélanocortine-1. Après avoir démontré que les besoins en agents anesthésiques étaient plus élevés chez des souris knock-out *MC1R*, les cliniciens ont testé leur théorie sur des volontaires. Leur étude a démontré que les femmes rousses nécessitaient des quantités plus élevées de desflurane que les femmes avec des cheveux plus foncés.¹⁴ Une étude ultérieure a montré que les personnes rousses étaient également plus sensibles aux stimuli du froid et avaient des seuils de douleur plus bas après une injection sous-cutanée de lidocaïne.¹⁵ Bien que ces faits soient loin de prouver que le *MC1R* soit à l'origine de ces différences, le travail de ces cliniciens est soutenu par des recherches qui ont montré que les souris femelles et les femmes présentant des mutations du *MC1R* réagissaient différemment aux agonistes des opioïdes- κ .¹⁶

Les opioïdes pour l'analgésie du travail

Le récepteur opioïde- μ (μ OR), codé par le gène

OPRM1, est le site primaire d'action pour nombre de peptides opioïdes endogènes, et la cible principale des analgésiques opioïdes. Il a été observé qu'une substitution de l'adénine pour la guanine à la position 118 du gène *OPRM1* était courante (jusqu'à 30 % des Caucasiens ont au moins une variante de l'allèle G118),¹⁷ et la présence d'au moins un allèle G118 a été associée avec une affinité de liaison et une puissance des β -endorphines accrues.¹⁸ Récemment, le Dr Landau a démontré une augmentation significative de la sensibilité à l'effet analgésique du fentanyl intrathécal chez les femmes en travail qui possédaient l'allèle 118G de l'*OPRM1* ; à l'inverse, les femmes homozygotes pour 118A nécessitaient une dose significativement plus élevée de fentanyl pour l'analgésie du travail.¹⁷ La découverte d'une différence de 1,5 à 2 fois de l' ED_{50} selon le génotype est cliniquement pertinente ; en effet, prodiguer une analgésie optimale du travail demeure un défi, car il faut réduire les doses et minimiser les effets secondaires liés aux opioïdes. Il s'agit de la première étude clinique publiée qui démontre que les variantes génétiques des μ OR affectent la réaction au fentanyl neuraxial ou à n'importe quel autre opioïde neuraxial. Si cette hypothèse est confirmée dans d'autres contextes cliniques et avec d'autres opioïdes, l'utilisation du génotypage *OPRM1* 118A/G pourrait améliorer la prestation d'analgésie dans un avenir proche.

Questions en postopératoire

La prise en charge de la douleur et la variabilité génétique

Les variations individuelles dans la perception de la douleur et la sensibilité aux médicaments peuvent engendrer des résultats imprévisibles quant à l'efficacité des opioïdes et les profils d'effets secondaires et de tolérance. Plusieurs gènes candidats ont été examinés comme cibles adéquates pour étudier la base génétique de l'expérience variable de la douleur et de l'analgésie. Nous avons passé en revue certains des effets pharmacodynamiques des génotypes *OPRM1* ci-dessus. Nous allons désormais porter notre attention sur les différences génétiques d'une enzyme importante pour la dégradation des médicaments, laquelle influence la pharmacocinétique des médicaments.

La *CYP2D6* est peut-être l'enzyme hépatique la mieux étudiée, étant donné qu'elle joue un rôle dans le métabolisme de plus de 100 médicaments. Elle influence la pharmacocinétique de nombreux médicaments couramment utilisés dans notre pratique, notamment les opioïdes, les β -bloquants, les antiarythmiques, les antipsychotiques, les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine

et les antiémétiques antagonistes du récepteur 5-HT₃. Le gène *CYP2D6* est hautement polymorphique et possède plus de 75 allèles différents, ce qui résulte en une activité enzymatique relative allant de 1 % à 200 %. Par conséquent, le métabolisme *CYP2D6* d'un individu peut être catégorisé comme étant ultra-rapide, important, normal, faible, voire absent (environ 7 à 10 % des Caucasiens).¹⁹ Étant donné que la codéine, un pro-médicament, doit être convertie en morphine afin de provoquer ses effets analgésiques, les individus qui ont un métabolisme faible n'obtiennent pas d'analgésie avec la codéine, tout en ressentant les effets secondaires indésirables tels que les nausées et vomissements. Inversement, une intoxication à la codéine peut être anticipée chez les personnes ayant un métabolisme *CYP2D6* ultra-rapide.²⁰ En 2007, suite à la mort d'un nouveau-né de 13 jours nourri au sein, la FDA américaine a publié un avertissement concernant l'utilisation de la codéine chez les femmes qui allaitent : on pense que le nourrisson a eu une dose excessive de morphine parce que sa mère prenait de la codéine et avait un métabolisme *CYP2D6* ultra-rapide. Bien que la codéine soit bien loin de constituer l'analgésique parfait, elle est néanmoins prescrite en raison de la conviction que, comme il s'agit d'un opioïde faible, elle est sécuritaire. Le cas rapporté ci-dessus est un bon exemple de la nécessité de tests pharmacogénétiques de diagnostic. L'effet de l'analgésie réalisée avec le tramadol est aussi influencé par le génotype *CYP2D6* au sens où les personnes ayant un métabolisme faible peuvent avoir une dose excessive (c.-à-d. l'effet opposé de celui provoqué par la codéine).²¹ Il faut exercer de la prudence lors de la co-administration de médicaments qui affectent ou sont affectés par le métabolisme *CYP2D6*. Bien qu'un test pour les variantes du *CYP2D6* soit disponible, jusqu'à présent il n'a que peu été utilisé dans un contexte clinique en raison de questions telles que sa rentabilité et l'incertitude de l'interprétation des résultats. Avec un peu de chance, alors que davantage d'études seront réalisées sur chaque type de métabolisant, des recommandations basées sur des données probantes pourront voir le jour en ce qui a trait à l'ajustement des doses thérapeutiques.

Conclusion

Les variations génétiques jouent un rôle prépondérant dans les maladies chroniques ainsi que dans la prise en charge périopératoire des patients. Dans ce résumé, notre intention était de présenter certains exemples pratiques de recouvrements pertinents entre la pharmacogénomique et l'anesthésiologie clinique. L'influence de la génétique sur la sécurité des patients peut être observée tout au long de la période péri-

opératoire : lorsque les patients sont évalués en clinique préanesthésique, lorsque le métabolisme et l'efficacité des médicaments sont évalués pendant l'opération, et lorsque vient le temps de la prise en charge de la douleur postopératoire et de l'évaluation du devenir clinique. Les situations que nous avons présentées dans cet éditorial fournissent des raisons convaincantes aux cliniciens pour qu'ils adoptent complètement le partenariat entre la génétique et l'anesthésiologie.

References

- 1 Kalow W. The relation of plasma cholinesterases to response to clinical doses of succinylcholine. *Can Anaesth Soc J* 1956; 3: 22–30.
- 2 Kalow W. *Pharmacogenetics, Heredity and the Response to Drugs*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1962.
- 3 Budnitz D, Shehab N, Kegler S, Richards CL. Medication use leading to emergency department visits for adverse drug events in older adults. *Ann Intern Med* 2007; 147: 755–65.
- 4 Wadelius M, Pirmohamed M. Pharmacogenetics of warfarin: current status and future challenges. *Pharmacogenomics J* 2007; 7: 99–111.
- 5 Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, et al. The impact of *CYP2C9* and *VKORC1* genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood* 2005; 106: 2329–33.
- 6 Andersen SS, Hansen ML, Gislason GH, et al. Mortality and reinfarction among patients using different beta-blockers for secondary prevention after a myocardial infarction. *Cardiology* 2008; 112: 144–50.
- 7 Lanfear DE, Jones PG, Marsh S, Cresci S, McLeod HL, Spertus JA. Beta2-adrenergic receptor genotype and survival among patients receiving beta-blocker therapy after an acute coronary syndrome. *JAMA* 2005; 294: 1526–33.
- 8 Israel E, Chinchilli VM, Ford JG, et al. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial. *Lancet* 2004; 364: 1505–12.
- 9 Wechsler ME, Lehman E, Lazarus SC, et al. Beta-adrenergic receptor polymorphisms and response to salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 519–26.
- 10 Hawkins GA, Weiss ST, Bleeker ER. Clinical consequences of ADRbeta2 polymorphisms. *Pharmacogenomics* 2008; 9: 349–58.
- 11 Kalow W. Familial incidence of low pseudocholinesterase level. *The Lancet* 1956; 271: 2.
- 12 Kalow W, Genest K. A method for the detection of atypical forms of human serum cholinesterase; determination of dibucaine numbers. *Can J Biochem Physiol* 1957; 35: 339–46.

- 13 Rosenberg H, Davis M, James D, Pollock N, Stowell K. Malignant hyperthermia. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 21.
- 14 Liem EB, Lin CM, Suleman MI, et al. Anesthetic requirement is increased in redheads. *Anesthesiology* 2004; 101: 279–83.
- 15 Liem EB, Joiner TV, Tsueda K, Sessler DI. Increased sensitivity to thermal pain and reduced subcutaneous lidocaine efficacy in redheads. *Anesthesiology* 2005; 102: 509–14.
- 16 Mogil JS, Wilson SG, Chesler EJ, et al. The melanocortin-1 receptor gene mediates female-specific mechanisms of analgesia in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 4867–72.
- 17 Landau R, Kern C, Columb MO, Smiley RM, Blouin JL. Genetic variability of the mu-opioid receptor influences intrathecal fentanyl analgesia requirements in laboring women. *Pain* 2008; 139: 5–14.
- 18 Bond C, LaForge KS, Tian M, et al. Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters beta-endorphin binding and activity: possible implications for opiate addiction. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 9608–13.
- 19 Caraco Y. Genes and the response to drugs. *N Engl J Med* 2004; 351: 2867–9.
- 20 Gasche Y, Daali Y, Fatki M, et al. Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. *N Engl J Med* 2004; 351: 2827–31.
- 21 Enggaard TP, Poulsen L, Arendt-Nielsen L, Brosen K, Ossig J, Sindrup SH. The analgesic effect of tramadol after intravenous injection in healthy volunteers in relation to CYP2D6. *Anesth Analg* 2006; 102: 146–50.